

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

N° 493

DES

PTOMAINES

SYNTHÈSE

Présentée à l'École supérieure de pharmacie de Montpellier

LE 13 MAI 1891

PAR

Émile SARLES

Né à Saint-Lattier (Isère)

INTERNE DES HÔPITAUX DE MARSEILLE

LAURÉAT DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

LAURÉAT DU COMITÉ MÉDICAL DES BOUCHES-DU-RHÔNE

Pour obtenir le Diplôme de Pharmacien de 1^{re} classe

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CENTRALE DU MIDI

(HAMELIN FRÈRES)

—
1891

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

Professeurs

MM.

J.-E. DIACON (I. P. )	DIRECTEUR	<i>Chimie générale.</i>
F. JEANJEAN (I. P. )		<i>Chimie analytique et Toxicologie.</i>
L. SOUBEIRAN    		<i>Pharmacie.</i>
L. COURCHET (A. )		} <i>Histoire naturelle des médicaments.</i> <i>Botanique.</i>
N.		
		<i>Physique.</i>

Cours complémentaires et auxiliaires

MM.

COURCHET, Professeur.....	<i>Organographie.</i>
MASSOL, chargé du cours.....	<i>Physique.</i>
GAY, Agrégé, chargé du cours..	<i>Matière médicale.</i>
ASTRE, chargé du cours.....	<i>Chimie minérale.</i>
GAY, Agrégé.....	<i>Pharmacie galénique.</i>
IMBERT, chargé du cours.....	<i>Minéralogie et Hydrologie.</i>

Agrégés

MM. G. MASSOL (A. )
F. GAY (A. )
C. ASTRE (A. )

.....

chargé des fonctions.

Secrétaire : H. GOT (I. P. )

Secrétaire honoraire : F.-J. BLAISE (I. P. )

NOTA. — L'École de pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PTOMAINES

HISTORIQUE

Quatre grands noms dominent l'histoire des ptomaines : Armand Gautier, Selmi, Nencki, Brieger.

Cependant c'est bien avant ces auteurs que nous trouvons les premiers travaux sur cette matière.

Gaspard et Stick (1822) constatent la toxicité des produits cadavériques. Panum (1855) trouve dans le sang putréfié un principe vénéneux, poison putride, la sepsine, qu'il n'isole pas.

Bergmann (1868) isole de la levure de bière un corps azoté cristallisé.

Schmiedelberg (1868) étudie ce corps, qu'il nomme sepsine.

Zuelzer et Sonnenschein (1869) isolèrent des produits de la putréfaction une base azotée qui se rapprochait de l'atropine par ses propriétés physiologiques.

Rörsch et Fassbender, la même année, dans une analyse médico-légale, extraient des viscères un poison azoté dont les

propriétés physiologiques étaient voisines de celles de la digitale.

Schwanert (1869), dans une circonstance semblable, trouve une substance analogue. Cette base était une matière huileuse, sentant la propylamine, non solidifiable, légèrement amère, qui se volatilisa peu à peu. Il avait opéré par le procédé de Stas.

Dupré et Jones Bence (1869) retirent du foie une matière azotée qui précipite par l'iode, l'iodure de potassium mercurique, l'acide phosphomolybdique, le chlorure d'or et le chlorure de platine. Ils lui donnent le nom de quinoïdine, parce que sa solution sulfurique a une fluorescence bleue nettement marquée qui la rapproche des sels de quinine.

Marquardt trouve une substance analogue à la conicine.

Liebermann trouve aussi une substance analogue à la conicine.

Brouardel et Boutmy, dans une expertise médico-légale faite sur une femme morte à la suite de l'ingestion d'une oie farcie, trouvent un alcaloïde semblable à la conicine. Ils trouvent aussi cette substance dans le reste de l'oie incriminée.

Les mêmes auteurs trouvent dans le corps de deux individus morts d'intoxication, l'un par l'acide prussique, l'autre par l'oxyde de carbone, une base analogue à la vératrine.

Wolkenhaar, en traitant par le procédé de Stas les intestins d'une femme morte d'excès alcooliques, découvre une base qui rappelle la nicotine.

Moriggia et Battistini démontrent que, si l'on abandonne un cadavre pendant un été chaud, il contient plus de ptomaines plusieurs mois après sa mort qu'à l'état frais, mais ils n'isolent aucun poison et se contentent de faire des expériences physiologiques.

Selmi publie sur les ptomaines un grand nombre de travaux. Il se sert pour les découvrir de la méthode de Stas-

Otto. Il leur trouve des caractères communs avec les alcaloïdes suivants : morphine, conicine, atropine, delphinine, etc. Il reconnaît encore d'autres substances, mais qui ne sont pas chimiquement définissables.

Peu de temps avant la mort, il extrait cependant de la putréfaction de l'albumine de l'œuf une substance cristalline, mais qu'il n'eut pas le temps d'étudier et qu'il ne détermine pas.

Tous les auteurs que nous venons de citer ont reconnu l'existence des poisons putrides. Ils ont trouvé, par des expériences physiologiques sur des animaux, leur toxicité et leur analogie avec les alcaloïdes végétaux, mais aucun d'eux n'a isolé ces substances ; aucun n'a même cherché à en déterminer la structure chimique ; aucun enfin n'a cherché à démontrer qu'on se trouvait en présence d'individualités chimiques définies, offrant des caractères *propres*.

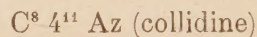
Pour avoir une conception nette de la structure de ces bases, il faut arriver en 1872-73 aux travaux de Gautier qui tranche la question et lève tous les doutes en démontrant d'une manière *précise que la fibrine humaine pure* donne en se putréfiant « une petite quantité de vrais alcaloïdes complexes, altérations, fixes ou volatils, présentant tous les caractères des alcaloïdes végétaux. »

Cette découverte, dont les conséquences devaient être immenses, a jeté un nouveau jour sur la décomposition de la molécule albuminoïde et sur la genèse des phénomènes pathologiques. Des travaux récents, des théories captivantes (Bouchard) nous permettent d'espérer qu'elle sera le point de départ de découvertes thérapeutiques importantes.

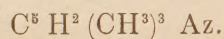
A la suite de cette déclaration, Selmi vint annoncer à l'Académie de Bologne qu'il avait extrait des viscères non seulement d'individus empoisonnés, mais encore d'un cadavre sain, des bases alcaloïdiques présentant les réactions géné-

rales des alcaloïdes végétaux, mais sans se rapporter franchement à l'un d'entre eux. C'était une véritable confirmation de la découverte de Gautier.

C'est à Nencki que revient l'honneur d'avoir le premier nettement déterminé la formule de constitution d'une base alcaloïdique végétale. Il retira de la gélatine en putréfaction une base capable de se combiner avec le platine. Cette combinaison se présenta sous forme d'un sel cristallisé en aiguilles aplaties auquel l'analyse donna pour formule :



ou en formule décomposée :



Entrant dans cette voie par des recherches très rigoureuses et très exactes, *Gautier* et *Etard* déterminent la formule d'une hydrocollidine $\text{C}^8 \text{H}^{13} \text{Az}$, qu'ils extraient du maquereau putréfié, *Guareschi* et *Mosso* retirent par le procédé de Gautier et Etard une ptomaine à laquelle ils donnent pour formule $\text{C}^{10} \text{H}^{15} \text{Az}$. Puis Brieger, à la suite de recherches très longues et très rigoureuses, détermine la formule de la plupart des ptomaines que nous connaissons et que nous retrouverons à la description particulière des ptomaines.

LEUCOMAINES OU ALCALOÏDES DE LA VIE ANIMALE

Jusqu'à présent, nous avons vu tous les alcaloïdes dont nous avons parlé extraits des produits de la putréfaction. Il semblait donc que ces poisons ne pouvaient se produire qu'à l'état de mort, de décomposition des tissus. Il était réservé à un chimiste français, à M. Armand Gautier, de démontrer cette autre vérité d'une importance biologique beaucoup plus grande « que l'économie animale, comme l'économie végétale, devait élaborer normalement des alcaloïdes, suivant les processus ordinaires de la vie des tissus. »

C'est un nouveau et lumineux parallèle qui allait s'établir entre le monde animal et le monde végétal. C'était une fois de plus la démonstration de cette grande vérité scientifique, « l'unité de plan dans la nature. »

Éclairé par son travail sur les alcaloïdes provenant de la putréfaction de la fibrine pure, par ses recherches sur le venin des reptiles, par les recherches de M. Pouchet sur une substance alcaloïdique retirée de l'urine, M. Gautier démontra qu'il existe des alcaloïdes non seulement dans l'urine, mais encore dans les muscles, dans les divers organes de l'économie, dans toutes les sécrétions et en quantité variable suivant le degré d'activité cellulaire et le processus pathologique.

Nous avons vu maintenant toutes les transformations, tous les perfectionnements qu'a pris en cinquante ans cette première découverte des alcaloïdes animaux. Nous pouvons donc maintenant étudier les ptomaines. Nous décrirons tout d'abord les différents procédés mis en œuvre pour les extraire,

puis les ptomaines premières en date, ensuite les leucomaïnes de l'organisme sain et de l'organisme pathologique. Nous étudierons leur toxicologie particulière et nous terminerons par un coup d'œil rapide sur les applications thérapeutiques de ces découvertes.

MÉTHODES D'EXTRACTION

Les méthodes d'extraction des alcaloïdes d'origine animale ont toutes comme but commun de mettre ces bases en liberté et de les extraire à l'aide de divers dissolvants. Nous ne décrirons que les principales d'entre elles.

MÉTHODE DE STAS-OTTO. — Les matières, après avoir été préalablement divisées, sont mélangées avec l'alcool à 90° et additionnées d'acide tartrique jusqu'à réaction franchement acide. On fait digérer le mélange à 70-75° pendant assez longtemps, on laisse refroidir, on filtre et on exprime ce résidu. Cette opération est recommencée deux ou trois fois. On filtre alors tous les liquides alcooliques qu'on évapore dans le vide à 35°. On sépare les corps gras en filtrant sur un filtre mouillé, puis en agitant la filtration avec l'éther. On décante et on mélange la liqueur ainsi débarrassée de ces corps gras à du verre en poudre et on évapore dans le vide. Le résidu sec est mélangé d'alcool absolu; on laisse macérer vingt-quatre heures, puis on évapore dans le vide à 35°. On obtient ainsi un nouveau résidu qu'on dissout dans une petite quantité d'eau et qu'on mélange avec du bicarbonate de soude jusqu'à réaction alcaline. On agite alors avec quatre volumes d'éther, on décante l'éther et on évapore; l'alcaloïde mis en liberté reste comme résidu.

Cette méthode a été légèrement modifiée par Selmi. Il traitait les viscères putréfiés par le double de leur poids d'alcool acidulé par l'acide tartrique. On laissait macérer en chauffant doucement. On filtrait et on évaporait à 35 degrés dans un courant d'hydrogène ou dans le vide. On lavait ensuite l'extrait avec l'éther qui enlevait les matières grasses et on l'alcalisait par la baryte, le bicarbonate de soude ou l'ammoniaque et on dissolvait les bases ainsi mises en liberté par les différents réactifs neutres. On agitait la solution avec l'eau acidulée d'acide chlorhydrique et on avait la solution des chlorhydrates des bases.

C'est la méthode de Stas qu'employaient en 1885 Rietsch et Nicati pour l'extraction de la ptomaïne du choléra.

PROCÉDÉ DE DRAGENDORFF. — Les matières finement divisées sont traitées par l'acide sulfurique dilué (15 c. c. pour 100 c. c. du mélange transformé en bouillie claire). On laisse digérer à 50° pendant quelques heures, on filtre, on exprime et on soumet le résidu au même traitement. On réunit les liqueurs qu'on évapore jusqu'à consistance sirupeuse et qu'on laisse macérer vingt-quatre heures dans l'alcool à 95°. On filtre et on évapore, on agite le résidu avec de la benzine qu'on décante immédiatement et on recommence plusieurs fois ce résultat.

Après avoir décanté la dernière portion de benzine, on additionne le résidu d'ammoniaque jusqu'à réaction franchement alcaline, on chauffe jusqu'à 50° et on épuise de nouveau par la benzine.

La benzine dissout, après plusieurs traitements successifs, l'alcaloïde impur, on le purifie en le transformant en sulfate, décomposant par l'ammoniaque et redissolvant la base libre par un réactif approprié.

MÉTHODE DE GAUTIER ET ETARD. — Les liquides contenant les alcaloïdes étaient acidulés par l'acide sulfurique étendu et

distillés dans le vide à une basse température. Le résidu sirupeux était alcalinisé par la baryte et agité à plusieurs reprises avec du chloroforme qui dissolvait les bases. On distillait le chloroforme dans le vide ou dans un courant de gaz carbonique, pour éviter l'accès de l'air et surtout une élévation de température qui détruisait les corps qu'on voulait isoler. La liqueur restante, additionnée d'une solution d'acide tartrique et filtrée, était ensuite traitée par la potasse et agitée avec de l'éther. On évaporait la solution étherée à basse pression dans un courant de gaz carbonique, puis dans le vide en présence de la potasse caustique pour éviter la carbonatation. On soumettait les bases ainsi obtenues à la distillation ou à la précipitation fractionnée à l'aide du chlorure de platine.

MÉTHODE DE BRIEGER. — Après avoir coagulé les sucres putrides par la chaleur, on les précipite par l'acétate de plomb. On enlève à la liqueur l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, on évapore à consistance sirupeuse, puis on traite par l'alcool amylique. On évapore l'alcool amylique, on reprend le résidu par l'eau, on acidule par l'acide sulfurique et on lave avec l'éther qui dissout les acides oxyaromatiques.

On concentre la liqueur acide au quart de son volume ; on sature par la baryte ; on se débarrasse de la baryte en excès par l'acide carbonique, puis on précipite par le biiodure de mercure.

Ce précipité est recueilli au bout d'un jour, dissous dans l'eau bouillante et décomposé par l'hydrogène sulfuré.

On filtre, on concentre, on sépare ainsi divers sels minéraux ou organiques qui cristallisent, et on reprend le résidu, asséché, par l'alcool absolu, qui par évaporation abandonne les chlorhydrates des bases. Plus tard, Brieger a abrégé sa méthode de la façon suivante :

1° On fait bouillir les liquides putrides et on les filtre; 2° la liqueur est précipitée par le bichlorure de mercure et filtrée; 3° le précipité et la liqueur sont ensuite traités séparément par l'hydrogène sulfuré, comme il est exposé ci-dessous.

MÉTHODE DE POUCHET.—Employée pour isoler les alcaloïdes des urines normales. Elle consiste:

1° A précipiter par le tannin l'urine préalablement rendue alcaline, puis à décomposer les *tannates* par l'hydrate de plomb en présence de l'alcool; 2° la liqueur filtrée et l'alcool distillé; il reste une masse sirupeuse qui est dialysée; 3° les bases dialysées sont ensuite enlevées par l'éther, le pétrole, le chloroforme.

MÉTHODE DE VILLIERS.—M. Villiers évapore à sec, d'abord à chaud, puis dans le vide, les urines acidifiées. Puis il reprend le résidu par l'alcool absolu, évapore dans le vide la solution alcoolique filtrée et reprend ce second résidu par une goutte d'eau. Il déplace ensuite les alcaloïdes par les carbonates alcalins en présence de l'éther; il les enlève à leur dissolution étherée par l'agitation avec une goutte d'eau acidulée par HCl. Il les isole ainsi à l'état de chlorhydrates.

MÉTHODE DE GAUTIER. — On acidule les matières dont on veut extraire les alcaloïdes par l'acide oxalique (5 gr. d'acide pour mille du liquide à traiter), et on évapore dans le vide, à basse température, pour éviter l'action de la chaleur. On ajoute au résidu environ quatre fois son volume d'alcool absolu. Au bout de vingt-quatre heures, on décante l'alcool et on filtre. On distille deux fois l'alcool absolu. A la seconde distillation, la moitié seulement de l'alcool est distillée, afin d'avoir moins de liquide à traiter, et la portion qui reste est additionnée de quatre fois son volume d'éther à 65°. On en ajoute tant qu'il se forme un précipité. Ce précipité est repris

par le moins d'eau possible, alcalinisé par la chaux jusqu'à réaction alcaline persistante, après filtration, agité avec les divers réactifs neutres.

L'extrait alcoolique éthéré est évaporé, le résidu repris d'une petite quantité d'eau alcalinisée par un lait de chaux, est filtré et distillé. On reçoit la portion distillée dans l'acide chlorhydrique au millième, pour recueillir les bases volatiles. Le résidu de la distillation contenant les bases fixées est repris par l'éther, le chloroforme, l'alcool amylique, etc.

Précautions à prendre. — Toutes ces méthodes exigent des réactifs rigoureusement purs. Il ne faudra donc se fier ni aux réactifs du commerce, ni aux réactifs ordinaires des laboratoires. Il faudra, avant chaque recherche, analyser les réactifs eux-mêmes pour bien s'assurer qu'ils ne contiennent aucune trace d'alcaloïde.

Kramer et Pinner (Béricht 1870) ont isolé de l'alcool éthylique une base pyridique se rapprochant de la collidine.

Æchsner de Conink (*Bulletin de la Soc. chimique*, 1884) a signalé dans l'alcool méthylique une base pyridique qu'il dosa à l'état de chloroplatinate.

Différents auteurs ont trouvé dans l'alcool amylique des bases pyridiques nombreuses. Guareschi et Morso, notamment, ont analysé le chloroplatinate d'une de ces bases. Morin et Claudon ont déterminé la formule de plusieurs substances extraites de l'alcool amylique. L'une d'elles a pour formule $C^7H^{10}Az^2$.

On voit donc tout l'intérêt qu'il y a dans ces recherches à ne se servir que de réactifs absolument purs. Des réactifs contenant, même en petites quantités, des alcaloïdes, peuvent être cause d'erreurs notables.

DESCRIPTION DES PRINCIPALES PTOMAÏNES

On les a divisées suivant qu'on connaît ou non le processus de leur formation en ptomaïnes d'origine bactérienne indéterminée et en ptomaïnes d'origine bactérienne déterminée.

Les premières se forment dans la putréfaction à l'air libre, les secondes sont directement le produit de la vie propre des microbes, et on les a extraites de leurs bouillons de culture.

PTOMAÏNES D'ORIGINE BACTÉRIENNE INDÉTERMINÉE

Ce sont les bases dont les effets sont connus depuis longtemps et auxquelles on doit attribuer les accidents survenus à la suite de l'ingestion de viandes putréfiées, de gibier trop fait, de la chair d'animaux surmenés, de certains fromages, de moules, etc. On les divise suivant qu'elles contiennent ou non de l'oxygène.

PTOMAÏNES NON OXYGÉNÉES

$C^8H^{14}Az$ *Collidine*. — Le premier en date comme constitution chimique.

Nencki l'obtint en 1876 en abandonnant à la putréfaction un mélange de gélatine et de pancréas de bœuf. Il isola le chloroplatinate cristallisé en aiguilles aplaties très solubles dans l'eau chaude et puis dans l'eau froide. Il ne la rapprocha pas d'une collidine que Bayer et Ador avaient obtenu par synthèse en traitant à 120° l'aldéhydate d'ammoniaque par l'urée.

Parvoline.— $C^9H^{13}Az$.— Extraite par Gautier et Etard dans la chair du maquereau putréfié. Voici comment ces auteurs la décrivent : « C'est une base huileuse, de couleur ambrée, d'odeur de fleur d'aubépine, bouillant un peu au-dessous de 200° , légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, l'éther, et le chloroforme, brunissant et se résinifiant aisément à l'air. Son chloraurate est assez soluble, il cristallise en couleur cornée et devient rapidement rose à l'air.

Waage (Monats. für Chemie) a obtenu, en chauffant en tubes scellés, le produit de la réaction de l'ammoniaque sur l'aldéhyde propionique une parvoline synthétique. $C^9H^{13}Az$.

Hydrocollidine ($C^8H^{13}Az$). — Gautier et Etard l'ont extraite aussi des produits de putréfaction de la chair du maquereau.

Liquide presque incolore, légèrement oléagineux, d'odeur pénétrante se rapprochant du seringà. — Densité = 1,0296 son chlorhydrate est soluble dans l'eau et l'alcool, cristallisé en fines aiguilles et cristaux de neige. Son chloraurate est assez soluble ; son chloroplatinate est cristallin jaune pâle.

Une dihydrocollidine, voisine de la collidine par ses analogies, a été obtenue par M. Echsner de Coninck, en traitant en vase clos par le phosphore et l'acide iodhydrique la collidine qu'il avait découverte dans les produits résultant de l'action de la potasse sur la cinchonine et la brucine.

Base $C^{17}H^{38}Az^4$. — Retirée par Gautier et Etard des eaux mères du chloroplatinate d'hydrocollidine.

Base $C^{40}H^{46}Az$. — Extraite par la méthode de Gautier et Etard de la fibrine du bœuf en putréfaction par Guareschi et Mosso.

M. Echsner de Coninck a extrait cette base des produits de la putréfaction du poulpe marin. C'est une huile alcaline,

d'odeur pyridique, peu soluble dans l'eau et très facilement résinifiable. L'auteur fait de cette nouvelle base notablement une corindine nouvelle omologue supérieure de la parvoline de MM. Gautier et Etard.

Neuridine $C^5H^{14}Az^3$. — Découverte par Brieger qui l'a extraite de diverses matières organiques putréfiées : gélatine, poisson, cadavre etc. Elle existe dans le cadavre humain dès le troisième jour, augmenté jusqu'au quinzième jour puis disparaît. Brieger l'a trouvée aussi dans la cerveau frais.

Non toxique.

N'existe qu'à l'état de sels. La soude en solution la dédouble en un mélange de diméthylamine et de triméthylamine.

Cadavérine. $C^5H^{14}Az^3$. — Découverte par Brieger dans les cadavres laissés longtemps en putréfaction. Très difficile à isoler, on l'a retiré de la saumure de harengs et dernièrement M. Œchsner de Coninck l'a trouvée dans les produits de putréfaction des poulpes marins.

Liquide épais, bouillant à $115 - 120^\circ$, donne des sels cristallisés avec l'acide carbonique, l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique. Elle précipite par les réactifs ordinaires des alcaloïdes.

Non toxique.

Saprine $C^5H^{14}Az^3$. — Isolée par Brieger, même composition et mêmes propriétés que la cadavérine. S'en distingue parce qu'elle ne forme pas de chloraurate.

Non toxique.

Putrescine $C^4H^{12}Az^2$. — Découverte par Brieger dans le cadavre où elle se forma vers le quatrième jour. Elle est très abondante vers le vingtième. — Liquide limpide, mobile, d'odeur spermatique. Forme avec l'acide carbonique un sel cristallisé de même qu'avec les autres acides.

Présente toutes les réactions des alcaloïdes.

Non toxique.

Mydaléine. — N'est pas encore chimiquement déterminée. Brieger qui l'a trouvée dans eaux mères, d'où il avait extrait les bases précédentes, pense que cette base est une diamine renfermant 4 ou 5 atomes de carbone.

Elle n'apparaît dans le cadavre que vers le septième jour de la putréfaction.

Très toxique. Quelques milligrammes injectés sous la peau d'un cobaye déterminent des accidents redoutables, 5 milligrammes amènent la mort chez un chat de moyenne taille.

PTOMAINES OXYGÉNÉES

Neurine ou *Névrine* $C^8H^{13}AzO$. — Extraite par Brieger du cerveau frais et du cadavre. Elle serait un produit de dédoublement de la choline, qui elle même provient du dédoublement de la lécythine. Ce serait un hydrate de triméthylvinylammonium, car la choline est un hydrate de triméthyléthylénammonium.

Liquide sirupeux, soluble dans l'eau en toutes proportions donne un chloroplatinate et un chloraurate.

Très toxique ainsi que tous ses sels.

Choline $C^8H^{15}AzO^2 = \frac{(CH^3)^3}{C^2H^4-OH} \left\{ \begin{array}{l} Az-OH \text{ hydrate de} \\ \text{triméthylhydroxéthylénammonium, a} \\ \text{vait été trouvé dans la bile} \\ \text{par Strecker. Brieger l'a isolée à l'état de} \\ \text{picrate dans les eaux mères de la} \\ \text{neuridine. On l'a trouvée aussi dans} \\ \text{la saumure de harengs.} \end{array} \right.$

Dix fois moins toxique que la neurine avec les mêmes propriétés.

Muscarine $C^8H^{13}AzO^2$. — Découverte par Schmiedeberg dans

l'agaricus muscarius, obtenue ensuite par synthèse en oxydant la choline par l'acide nitrique, Brieger l'a trouvée sous forme de chloroplatinate dans les eaux mères provenant du traitement des produits de la putréfaction de la morue. Ses propriétés physiologiques sont celles de la muscarine végétale, son antidote est l'atropine.

Gadinine. $C^7H^{16}AzO^3$. — Extraite, par Brieger, du traitement des produits de putréfaction de la petite morue. Donne des sels cristallins; son chloroplatinate est en paillettes jaunes, peu solubles dans l'eau; le chlorhydrate est en aiguilles incolores.

Non toxique.

Mydatoxine. $C^6H^{13}AzO^3$. — Extraite, par Brieger, du produit de putréfaction de corps humain et de la chair du cheval. Ne se combine qu'au chlorure de platine et à l'acide phosphomolybdique. Peu toxique.

Mydine. $C^8H^{11}AzO$. — N'a été trouvée que dans les cadavres humains. La seule combinaison maniable est le picrate. Possède un pouvoir réducteur des plus énergiques. Non toxique.

Mytilotoxine. $C^6H^5AzO^3$. — Trouvée par Brieger dans les moules avariées, c'est elle qui explique tous les accidents dûs à l'ingestion des moules. On ne l'a pas retrouvée sur des moules saines qu'on avait fait putréfier. Base résineuse. Forme avec le chlorure d'or un sel cristallisable. Son chlorhydrate est très toxique. Elle agit à doses infinitésimales.

Peptotoxine. — Alcaloïde très important, retiré par Brieger de la peptone. Il ne l'a trouvé qu'une fois dans un certain nombre d'échantillons qu'il a analysés. Elle n'en est pas moins très importante à cause de ses propriétés toniques très énergiques qui la rapprochent du curare.

Tyrotaxon.— En 1883, à la suite d'accidents cholériformes observés sur 300 personnes, par suite de l'ingestion d'un fromage avarié, M. Vaughan réussit à isoler de ce fromage un produit cristallisable dont il n'a pu déterminer la composition, vu la petite quantité qu'il avait pu en extraire. Il lui donna le nom de tyrotaxon ou tyrotoxine. Il retrouva, en 1888, cet alcaloïde dans des glaces et du lait toxiques. Firth trouve dans un lait toxique, une ptomaine, qu'il appelle lactotoxine.

PTOMAINES D'ORIGINE BACTÉRIENNE DÉTERMINÉE

La démonstration de l'existence des alcaloïdes dans la putréfaction et dans la vie normale des tissus, devait amener à penser que la vie des organismes les plus simples devait, elle aussi, s'accompagner de la formation d'alcaloïdes. La preuve fut faite lorsque, après avoir filtré sur la porcelaine, un bouillon de culture microbienne, on put déterminer expérimentalement la maladie sur un sujet sain, par injection de la solution limpide.

Typhotoxine. $C^7H^{17}AzO^3$.— Isolée par Brieger du bouillon de culture du bacille d'Eberth, cette base donne un chloraurate qui cristallise en prismes. Son chlorhydrate donne un précipité cristallin jaune avec l'acide phosphomolybdique, un précipité blanc cristallin avec l'acide *phosphotungstique*. L'Iodure de cadmium et de potassium, iodure de mercure et de potassium donnent, avec ce chlorhydrate, des gouttelettes grasses non cristallisées.

PTOMAÏNE DU BACILLE TÉTANIQUE

Tétanine. $C^{13}H^{30}Az^3O^4$. — Extraite par Brieger des bouillons de bœuf, où il avait cultivé le bacille du tétanos. Ne se combine qu'avec le platine et l'acide phosphomolybdique.

Très toxique. — Injectée sous la peau, elle produit les mêmes effets que le bacille tétanique, mais plus rapidement. On y trouve les deux phases d'abattement et de convulsions qui caractérisent le tétanos.

Tétanotoxine. C^3H^{14} Az. — Brieger a obtenu cette base en traitant les cultures alcalines du bacille tétanique. Ses propriétés et son odeur désagréable les rapprochent de la valérylamine.

Elle est moins toxique que la tétanine. Son injection détermine aussi des convulsions généralisées avec une élévation de température de deux degrés.

Spasmotoxine. — On connaît son chloroplatinate. Son chlorhydrate très soluble est très toxique. Son injection détermine des convulsions intenses. Sa formule la rapproche de la cadavérine. Une autre *toxine* a été trouvée en même temps que la spasmotoxine, mais en trop petite quantité pour en pouvoir déterminer la formule.

PTOMAINES DU BACILLE DU CHOLÉRA

Bouchard, Koch avaient pensé que les désordres observés dans le choléra étaient dus à des produits alcaloïdiques sécrétés par le bacille pathogène de cette affection, que ces poisons amenaient la mortification de l'épithélium des muqueuses stomachales et intestinales et se répandaient ensuite dans tout l'organisme pour paralyser l'action des centres nerveux.

Koch, par l'infection de culture cholérique, avait obtenu en quelques minutes des désordres qui n'arrivent qu'au bout de deux jours. Cantani avait observé que les cultures stérilisées pouvaient encore produire la maladie.

G. Pouchet, après avoir traité par le chloroforme des matiè-

res fécales de cholériques avait extrait un liquide huileux se rapprochant de la pyridine par son odeur, alcalin, à réactions alcaloïdiques. En voulant le transformer en chlorhydrate au bain-marie, il en avait respiré les vapeurs et avait ressenti plusieurs des désordres qui caractérisent le choléra.

M. Villiers, professeur agrégé à l'École supérieure de pharmacie, ne fut pas moins heureux. Après de nombreux essais faits dans le service de M. le professeur Hayem, il trouva dans les viscères de deux cholériques une base fortement alcaline, à l'odeur d'aubépine et présentant les réactions des alcaloïdes.

M. le professeur Rietsch, de Marseille, et Nicati, pendant le choléra de 1884-1885, obtinrent par la méthode de Stas une toxine déterminant l'algidité cholérique.

Brieger put isoler à l'état de pureté les corps suivants :

1° *Méthylguanidine*. $C^2H^7Az^3$.— Très convulsivante et très toxique.

Base $C^2H^8Az^3$, mêmes propriétés.

2° *Base* qu'il n'a pu déterminer, mais qui produirait la paralysie et l'algidité.

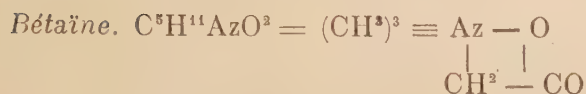
Il y trouva aussi de la choline, de la cadavérine, de la putrescine, qui, sans être toxiques, peuvent jouer le rôle destructeur de l'épithélium prévu par Bouchard et Koch.

LEUCOMAÏNES OU ALCALOÏDES DE LA VIE ANIMALE

M. Hugounenq a classé les leucomaïnes d'après leur composition chimique, suivant qu'elles se rapprochent de l'acide urique, de la créatinine, ou qu'on ne peut les classer, en trois

groupes : *leucomaines uriques, leucomaines créatiniques et leucomaines non sériées.*

LEUCOMAINES URIQUES



Anhydride de l'acide triméthyl-glycolamique.

Cette base, comme plusieurs autres, se trouvant dans les tissus animaux et végétaux établit bien l'analogie des réactions chimiques chez tous les êtres vivants.

Scheibler l'a trouvée dans le suc de betteraves. En 1869, Liebreich, qui la rencontra dans l'urine, en fit en même temps la synthèse par différents procédés, dont l'un consiste à oxyder la névrine.

Brieger l'a trouvée en 1886 en grande proportion dans des moules avariées.

Non toxique.

Cristaux volumineux brillants. — Forme des sels avec les chlorures, d'or, de zinc et les acides.

Carnine ($\text{C}^7\text{H}^8\text{Az}^1\text{O}^3$). — Extraite par Veidel de l'extrait de viande, qui en contiendrait 1 pour 100. On la trouve aussi dans le tissu musculaire, et Schutzensberger l'a retirée de la levure de bière.

Cristaux blancs, peu solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool. Saveur amère. Réaction neutre.

Théoriquement, elle peut être considérée comme constituée par la sarcine et l'acide acétique.



Adénine ($\text{C}^5\text{H}^5\text{Az}^5$). — Découverte récemment (1885) par

Kossel, qui en fit en 1886 une étude complète. Il l'isola du pancréas et de la rate de bœuf frais.

L'adénine a été extraite aussi des feuilles de thé sans l'intervention d'aucun acide, pour éviter le reproche qui consiste à dire que ces bases sont des dédoublements d'albuminoïdes opérés par les réactifs employés à les extraire.

L'adénine est en grands cristaux transparents qui deviennent opaques quand on les chauffe. Peu soluble dans l'eau froide, très soluble dans l'eau chaude. Insoluble dans alcool, éther, chloroforme.

Par la potasse à 200°, elle donne du cyanure de potassium et de l'eau.



Par l'acide azoteux, elle se transforme en hypoxanthine.



Guanine $\text{C}^5\text{H}^5\text{Az}^5\text{O}$. — Unger la découvrit en 1844 dans quantité de produits d'origine animale, mais il la confondit avec la xanthine. Mais sa formule fut nettement déterminée par Liebrodt. Gorup-Besanez et Fr. Vill l'ont trouvée dans l'organe vert de l'écrevisse et l'organe de Bojames de la coquille des étangs. On l'a trouvée aussi récemment dans le règne végétal, dans les jeunes pousses de la vigne, du platane (Schultz et Bossard).

Poudre blanche, amorphe, insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, soluble dans les acides et les alcalis.

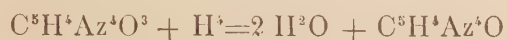
L'acide azoteux agit comme le ferait l'oxygène naissant et la transforme en xanthine.

Elle donne des sels cristallisés avec les acides et des sels souples avec le chlorure de platine et le chlorure de mercure.

Sarcine ou hypoxanthine. $\text{C}^5\text{H}^4\text{Az}^4\text{O}$. — Se trouve dans l'eau

de levure de bière, le foie, la rate, les reins et dans quelques plantes en même temps que la guanine mais toujours en très petite quantité. On l'extrait en général des eaux mères de la créatinine.

On l'obtient par synthèse en traitant l'acide urique par l'hydrogène naissant :

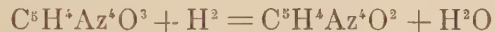


Poudre blanche, cristalline — soluble dans 300 pour 100 d'eau froide. A peu près insoluble dans l'alcool.

Xanthine $\text{C}^5\text{H}^4\text{Az}^4\text{O}^2$. — Fut trouvée tout d'abord dans les calculs urinaires par Liebig et Woehler. Puis on l'a trouvée dans à peu près tous les tissus et liquides de l'organisme, dans l'eau de levure de bière.

Gautier en a fait la synthèse totale en partant de l'acide cyanhydrique.

On peut aussi l'obtenir en réduisant l'acide urique par l'hydrogène naissant :



Poudre blanche, amorphe, très peu soluble dans l'eau froide, un peu plus dans l'eau bouillante, beaucoup plus dans les acides et les alcalis avec lesquels elle donne des sels.

Pseudo-xanthine $\text{C}^4\text{H}^5\text{Az}^5\text{O}$. — C'est une des six bases isolées par M. Gautier du suc des muscles des mammifères.

Ressemblant beaucoup à la xanthine par ses propriétés physiques et ses propriétés chimiques.

Poudre couleur jaune soufre clair, cristaux en grains hérissés de pointes cristallines. Peu soluble dans l'eau froide mais assez dans les alcalis.

LEUCOMAÏNES CRÉATINIQUES

Créatinine. $C^4H^7AzO^3$. — Découverte par Liebig dans l'action de l'acide chlorhydrique sur la créatine. On la trouve dans les muscles de crustacés, dans le bouillon de viande, dans l'urine de l'homme, du cheval et du mouton.

Cristaux en prismes clinorhombiques solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool — base énergique — s'unit aux acides, déplace l'ammoniaque dans ses combinaisons, précipite l'azotate d'argent, le sublimé corrosif.

En fixant de l'eau elle se transforme en créatine.

Par l'action prolongée de l'eau elle fait de l'ammoniaque et donne de la méthylhydantoïne et de l'urée.

Cette réaction en fait un facteur important dans la genèse de l'urée par dédoublement des albuminoïdes.

Xantocréatinine. $C^5H^{10}Az^4O$. — Découverte par M. Armand Gautier dans le suc musculaire frais.

Paillettes minces, d'un jaune de soufre, onctueux au toucher — saveur amère — odeur cadavérique légère.

Soluble dans l'eau froide et l'alcool bouillant. — Donne un chlorhydrate et un chloraurate et un sel double avec le chlorure de zinc.

Toxique, même à faible dose. Stupéfiante.

Crusocréatinine. — $C^5H^8Az^4O$. — Non toxique. — Se présente sous forme de pavés émoussés, de couleur jaune orange.

Saveur amère. Réaction légèrement alcaline au papier de tournesol.

Donne différents sels : un chlorhydrate en prismes réunis en pinceaux, un chloroplatinate qui se présente sous la même forme, un chloraurate sous l'aspect de grains cristallins peu solubles.

Ses réactions chimiques l'écartent du groupe de l'urée et du groupe de la xantine.

Elle forme avec l'alun un précipité abondant, floconneux, peu soluble ; avec le phosphomolybdate de soude, un précipité jaune ; avec le chlorure de zinc un précipité grenat.

Amphicréatinine. — $C^9H^{19}Az^7O^4$. — Isolée par Gautier dans le suc musculaire frais. Son nom lui vient de ses analogies avec la créatinine, dont elle se rapproche par ses propriétés physiques et chimiques, et dont elle ne diffère que par ses propriétés physiologiques.

Elle ne se trouve dans le suc musculaire qu'en très petites quantités, ce qui n'a pas permis d'en faire une étude complète.

Prismes obliques brillants. Base faible qui ne dégage pas d'ammoniaque par les alcalins.

Son chlorhydrate, son chloraurate et son chloroplatinate sont des sels solubles et cristallisés.

Cette base ne donne pas la réaction de la murexide, ce qui la sépare du groupe urique.

Bases incomplètement déterminées se rapprochant de ce groupe. — En plus de ces différents corps du groupe de la créatinine, M. Armand Gautier a isolé deux bases plus complexes de formules $C^{11}H^{24}Az^{10}O^8$ et $C^{12}H^{25}Az^{11}O^8$ se rapprochant des bases de ce groupe, extraites comme elles du suc musculaire frais et possédant à peu près les mêmes propriétés physiques et chimiques. Leurs sels sont, comme ceux de ces bases, bien cristallisés.

Elles diffèrent de ces bases comme ces bases diffèrent entre elles, c'est-à-dire par le groupement des éléments de l'acide cyanhydrique. CAz H.

LEUCOMAÏNES NON SÉRIÉES

Il existe, en plus des bases que nous venons de décrire, une série de corps extraits des liquides ou des organes des animaux vivants et qui ont été isolés en trop petites quantités pour permettre d'en déterminer nettement la constitution. Ces corps ont été classés d'après leur origine.

LEUCOMAÏNES DES SÉCRÉTIONS VENIMEUSES

Les plus étudiées ont été celles qui se trouvent dans le venin des reptiles ou des batraciens.

Cloez et Gratiolet isolèrent, en 1852, du liquide des pustules cutanées des batraciens un principe actif qui précipitait en blanc par le sublimé corrosif. Ils purent obtenir son chloroplatinate.

Lucien Bonaparte isola du venin de la vipère une matière soluble qu'il appela vipérine (1866). Cette substance était toxique comme le venin lui-même.

Zalesky isola du venin un principe qu'il nomma *samarandine*.

M. Armand Gautier, en 1881, isola du venin du *naja tripudians* et du *trigonocéphale* plusieurs principes azotés dont deux sont de véritables alcaloïdes précipitant par le tannin, le réactif de Meyer, l'iodure de potassium ioduré. Mais ces deux principes, dont l'un produit l'essoufflement et la stupeur, l'autre provoque le sommeil, ne sont pas les parties les plus toxiques du venin. L'action la plus toxique serait due, d'après M. Gautier, à un principe qui n'est pas de nature alcaloïdique.

C'est aussi ce que confirmèrent, en 1884, les recherches de Calmeil « sur le venin des batraciens ». Cet auteur démontra,

en effet, la présence dans ce venin de méthylcarbylamine $C=Az-CH^3$ et d'acide isocyanacétique $C=Az-CH^2-COOH$.

Ces deux corps sont des poisons convulsivants d'une extraordinaire intensité, plus violents, dit Calmeil, que l'acide prussique.

LEUCOMAINES DE LA SALIVE ET DU SPERME

En 1881, M. le professeur Gautier annonça à l'Académie de médecine qu'il avait trouvé dans la salive humaine mixte normale une substance toxique au moins pour les oiseaux, qu'elle stupéfie profondément. Cette substance résistait à l'action de la chaleur à 100° , ce qui la distinguait des ferments et des virus.

De plus, l'extrait salivaire fournit un alcaloïde vénéneux à chloraurate et chloroplatinate solubles, cristallisables et fort altérables de la nature des bases cadavériques.

En 1853, Charcot et Robin observèrent dans la rate des cristaux d'une forme particulière qui furent retrouvés plus tard dans divers liquides de l'organisme, notamment dans le sperme.

En 1878, Schreiner retirait du sperme une base qu'il nommait spermine, dont il détermine la formule C^4H^3Az . En 1888, Ladenburg et Abel, en 1890, Sieber préparèrent synthétiquement une base $C^8H^{10}Az^2$, qu'ils donnèrent comme identique à la spermine, mais qui s'en écarte par ses propriétés physiologiques.

LEUCOMAINES DES DIVERSES PARTIES DE L'ORGANISME

A la suite des recherches de Paterno et Spica, une commission scientifique nommée par le gouvernement italien découvrit dans diverses parties de l'organisme les résultats suivants :

L'œuf donne des bases en quantités infinitésimales dans le blanc ; le jaune, au contraire, une grande quantité de névrine.

Le foie donne deux bases dont l'une qui, à l'état de sulfate acide, a une belle fluorescence violette, réduit le ferricyanure de potassium ; l'autre paraît être la névrine.

Enfin le sang, le cœur et les poumons contenaient une petite quantité de névrine.

Guareschi et Mosso trouvèrent des bases dans la viande de veau fraîche, mais ils attribuèrent la formation de ces bases à l'action des réactifs employés pour l'extraction.

Robert Wurtz, en 1889, trouve dans le sang, par le procédé de M. Gautier, de la créatine, la xanthine et l'hypoxanthine.

Morelle (Thèse de Lille, 1887) a déterminé la présence, dans la rate du bœuf, d'un alcaloïde dont le chlorhydrate, presque pur, est cristallisé en aiguilles deliquescentes. Son chloroplatinate cristallisait en tétraèdres, et son chloraurate sous forme d'arborisation.

Cet alcaloïde n'a pas été isolé à l'état de pureté absolue.

MM. Capitan et Charrin ont extrait du pus bleu une substance particulière, la pyocyanine, dont M. Gessard, pharmacien-major, professeur agrégé au Val-de-Grâce, a fait en 1882 une étude très complète. Il a démontré qu'elle se comportait absolument comme une base alcaloïdique tant par ses sels que par ses réactions.

LEUCOMAINES DE L'URINE

M. Pouchet, en 1880, en suivant le procédé que nous avons précédemment indiqué sous son nom, a séparé de l'urine des bases dans l'une déjà connue, la carnine. Une autre de ces bases, faiblement alcaline, cristallise en aiguilles déliées, est très déliquescente, très peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther.

Son chlorhydrate précipite en blanc jaunâtre par le réactif de Nessler, en jaune brun par l'iodure de potassium ioduré.

Le chloroplatinate est cristallisé en longs prismes orthorhombiques jaune d'or, solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool et l'éther.

Le chloraurate est en longues aiguilles jaune clair et jouit des mêmes solubilités.

M. Pouchet a cherché par l'analyse du chloroplatinate à déterminer la formule. Il est arrivé aux résultats suivants :



L'urine, pour le même auteur, contient de plus des bases hydropyridiques qui se rapprochent des alcaloïdes découvertes par Gautier et Etard dans la chair des poissons putréfiés.

Les recherches de M. Gautier ont démontré que les leucomaines de l'urine augmentaient pendant la maladie.

M. Villiers, par un procédé de recherches personnel et en étudiant les variations de toxicité sur lui-même, n'est parvenu à déceler la présence des alcaloïdes dans l'urine normale que deux fois sur dix. Aussi pense-t-il que l'urine humaine normale ne contient pas d'alcaloïdes, et qu'il faut pour les produire un trouble physiologique, trouble quelquefois tellement léger, qu'il n'est pas appréciable, même pour le sujet.

Récemment, les recherches de MM. Chibret et Izarn (Comptes rendus de l'Académie des sciences, 1886) ont démontré qu'il existait toujours des alcaloïdes dans l'urine, qu'elle soit normale ou pathologique.

Les expériences physiologiques de M. Bouchard sur la toxicité des urines normales, qu'il a mise pleinement en lumière, confirme d'ailleurs cette manière de voir.

LEUCOMAINES PATHOLOGIQUES

Les leucomaines n'existent pas indifféremment dans tous les états pathologiques. MM. Lépine et Guérin les ont trouvées dans l'urine des typhiques et des pneumoniques et non dans l'urine des diabétiques. On peut dire en général qu'on les a observées surtout dans les maladies infectieuses.

Munck, 1860, constate une augmentation de la créatinine urinaire chez les typhoïsants et les pneumoniques.

Senator, Serokin observent une augmentation considérable dans le tétanos et le surmenage musculaire.

Salkowsky trouve chez les leucémiques une augmentation de la sarcine.

En 1880, M. Pouchet trouve chez des nerveux une quantité très considérable de xanthine, de guanine et de sarcine.

En 1882, M. Bouchard trouve dans les urines des typhiques, des pneumoniques, des ictériques, des produits toxiques beaucoup plus abondants et beaucoup plus énergiques que ceux des urines normales.

Felz et Ehrmann, en 1886 et 1887, ont confirmé les recherches de M. Bouchard.

Mais aucun de ces auteurs n'avait déterminé la nature chimique de ces poisons.

C'est ce que firent séparément MM. Pouchet et Villiers.

M. Pouchet (Comptes rendus, 1884) isola des déjections des cholériques en les traitant par le chloroforme, un liquide huileux, incolore, possédant l'odeur des bases pyridiques, très oxydable à l'air. Cette base était très toxique.

M. Villiers, en 1885, retira, par la méthode de Stas, des organes de deux enfants morts de broncho-pneumonie consécutive à la rougeole, un alcaloïde liquide et volatil, de saveur peu marquée.

Cet alcaloïde précipitait en blanc par l'iodure de mercure et de potassium ioduré, en jaune par l'eau bromée, en blanc par le bichlorure de mercure, etc.

Le même auteur retira la même année des intestins et des reins de deux cholériques un alcaloïde nettement caractérisé par la réaction alcaline et ses réactions chimiques.

C'était un liquide de saveur âcre, d'odeur d'aubépine, précipitant en blanc par l'iodure de mercure et de potassium, en brun par l'iodure de potassium ioduré, en jaune par l'eau bromée, l'acide picrique et le chlorure d'or, etc.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DES PTOMAÏNES

Les alcaloïdes animaux sont en général des liquides huileux, incolores, possédant, à un haut degré, la réaction alcaline et capable de saturer exactement les acides forts. Mais si les acides minéraux peuvent saturer exactement les ptomaïnes, il ne faut pas les employer en excès. Saturées exactement par eux elles forment des sels cristallisables qu'un excès d'acide colore en rose et qui laissent bientôt déposer une résine brune. Leur odeur rappelle celle des plantes odorantes : seringat, aubépine, musc, rose, etc. Ces sels sont généralement déliquescents.

Ces bases, du moins les plus importantes, sont solubles dans l'éther. Les autres sont solubles dans le chloroforme et l'alcool amylique. Leur meilleur dissolvant est l'éther agité avec leur solution alcalinisée.

Le point d'ébullition des alcaloïdes animaux est assez élevé, 210° pour certains d'entre eux ; mais il faut alors procéder

comme pour les alcaloïdes volatils, c'est-à-dire dans une atmosphère spéciale non oxydante.

Les ptomaïnes ont une grande tendance à l'oxydation, d'où la nécessité d'évaporer leur dissolvant à l'abri de l'air. De même la lumière modifie leur couleur ainsi que celle de leurs sels, ce qui les rapproche des alcaloïdes volatils, conicine, nicotine.

Leur grande tendance à l'oxydation en fait des réducteurs énergiques. Elles donnent d'abord un précipité avec le chlorure d'or, puis bientôt ce sel d'or est lui-même réduit. Le bichlorure de mercure donne un précipité blanc.

L'acide iodique, l'acide chromique, le nitrate d'argent, le chlorure ferrique sont de même réduits. Ce dernier devient alors apte à donner avec le ferricyanure de potassium la réaction du bleu de Prusse (Selmi).

Nous verrons au chapitre de la toxicologie particulière des ptomaïnes les réactions qui leur sont communes avec les alcaloïdes végétaux et celles qui leur sont propres.

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DES PTOMAÏNES

La découverte relativement récente des ptomaïnes ne permet pas encore de donner, à leur sujet, des indications précises et détaillées.

Quelques ptomaïnes et la plupart des leucomaïnes ne sont pas toxiques; d'autres, au contraire, ont une action très énergique. La majeure partie des ptomaïnes toxiques sont des névrosthéniques; quelques-unes sont des poisons musculaires, d'autres sont des hyposthénisants.

Les ptomaines extraites de cultures récentes du bacille d'Eberth déterminent, chez les grenouilles, des secousses semblables à celles que produit la strychnine, mais moins bien rythmées. Un assez grand nombre de ptomaines détermine une rapide abolition de l'excito-motricité.

Quelques ptomaines sont convulsivantes, d'autres, stupéfiantes, et produisent un ralentissement notable des mouvements du cœur, telles, par exemples, les ptomaines extraites des bouillons de culture du bacille virgule du choléra.

La ptomaine extraite par M. Morelle de la rate, possède sur le bacille une action puissante. Elle détermine la paralysie de la motricité, des phénomènes asphyxiques et un état de collapsus offrant de grandes analogies avec l'urémie et les empoisonnements septiques.

Il semble aussi y avoir une action locale exercée par les ptomaines sur le tissu musculaire. On observe sur des grenouilles une flacidité musculaire remarquable et localisée spécialement à la patte, sous la peau de laquelle on a pratiqué l'injection.

Des ptomaines retirées de substances alimentaires ont produit de la dilatation de la pupille, de la sécheresse de la bouche et des muqueuses, du ptosis, de la rétention d'urine et des matières fécales, de la gêne respiratoire, du ralentissement du cœur, de la pâleur des téguments, de l'hypothermie et de l'entérite.

La mytilotoxine de Brieger produit une suractivité du cœur, de la dilatation des pupilles, des convulsions, de l'adynamie, et enfin la mort.

La dilatation pupillaire, suivie assez souvent d'un rétrécissement persistant, est un symptôme presque constant de l'intoxication par les ptomaines.

TOXICOLOGIE DES PTOMAÏNES

Il est facile de comprendre que la découverte des ptomaïnes dût révolutionner surtout la toxicologie. Se trouvant en face d'alcaloïdes cadavériques physiologiques, présentant les réactions générales des alcaloïdes végétaux, se rapprochant de quelques-uns d'entre eux par des analogies particulières remarquables, les chimistes se demandèrent si les expertises qui avaient conclu à la présence des alcaloïdes n'avaient pas fait condamner des innocents. On a beaucoup étudié la question pour trouver entre les alcaloïdes animaux et les alcaloïdes végétaux une différence notable, un caractère bien tranché. On a cru plusieurs fois avoir trouvé, mais de nouvelles recherches ont infirmé les premières. Le réactif différentiel est encore à trouver, et toute cette étude, qui nous a montré les analogies de structure entre les alcaloïdes animaux et végétaux, nous fait prévoir qu'il n'existe pas.

Il ne serait pas exact de penser cependant que l'expert soit complètement désarmé. Nous allons étudier les propriétés toxicologiques des ptomaïnes et voir le parti que peut en tirer le chimiste expert pour les caractériser :

Comme dans les alcaloïdes végétaux, nous avons des bases animales fixes et solides, volatiles et liquides. Elles sont plus ou moins solubles dans les divers dissolvants, nettement alcalines, saturant exactement les acides forts, et donnent des sels cristallisables que l'on peut isoler à l'état de pureté.

On les extrait par les différentes méthodes rapportées plus haut. Elles peuvent avoir les caractères particuliers d'un alcaloïde végétal déterminé. La ptomaine que Selmi étudia d'abord avait toutes les propriétés de la delphinine ; Brouardel

trouva chez un noyé dont la mort remontait à dix-huit mois une ptomaïne analogue à la vératrine; Lieberman trouva dans une ptomaïne les caractères de la conicine.

Les alcaloïdes animaux donnent les mêmes précipités cristallins que les alcaloïdes végétaux, lorsqu'on les traite soit par le réactif de Frøehde au sulfomolybdate de soude, soit par le réactif de Mandelin au sulfovanadate d'ammoniaque, soit par les réactifs de Meyer, de Dragendorff, de Bouchardat, etc.

Le bichlorure de mercure ne les précipite cependant pas tous. Une de leurs propriétés caractéristiques est l'odeur spéciale que dégagent beaucoup de ptomaines même à froid; odeurs de rose, aubépine, seringat, etc. Ces odeurs ne sont pas fugaces comme dans les alcaloïdes végétaux.

D'autres ptomaines ont une odeur désagréable de cadavre, d'urine, de sperme ou l'odeur vireuse de la conicine et de la pyridine.

Les ptomaines sont moins stables que les alcaloïdes, elles forment des sels cristallisables avec les acides forts, mais un excès d'acide leur donne rapidement une teinte rose passant au noir par suite de la résinification. Il en est de même par leurs sels que nous avons vu décomposés par la lumière. Les alcaloïdes végétaux sont beaucoup plus stables, et si la lumière les colore quelquefois, un excès d'acide ne les résinifie pas.

Libres ou combinées, elles sont déliquescentes.

Elles sont très oxydables à l'air, d'où leurs propriétés réductrices.

Selmi a beaucoup étudié leurs réactions colorées, espérant en vain y trouver un caractère certain :

L'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, soit seuls, soit mélangés, donnent une coloration rouge violacée que la chaleur exalte.

L'acide nitrique chauffé en présence de la base et d'un peu de potasse donne une magnifique couleur jaune d'or.

L'acide iodhydrique ioduré donne un abondant précipité couleur kermès.

Les chlorures d'or et de platine donnent des précipités couleur cannelle, celui d'or se réduit très facilement.

L'acide phosphomolybdique les précipite toutes.

Les caractères physiologiques sont d'une très grande importance pour caractériser une ptomaine et le chimiste expert devra toujours avoir à l'esprit le procès Gibbone, où Selmi fit acquitter l'accusé en comparant l'arrêt du cœur qui se faisait en systole avec l'alcaloïde végétal et en diastole avec la ptomaine.

De nombreux savants ont cherché un caractère certain pour différencier les alcaloïdes végétaux et animaux. MM. Brouardel et Boutmy crurent l'avoir trouvé dans la réaction du ferricyanure. Ils annonçaient, au Congrès pour l'avancement des sciences, tenu à Reims en 1880, que toutes les ptomaines réduisaient le ferricyanure qui donnait avec le perchlorure de fer le bleu de Prusse. Seules, dans les alcaloïdes végétaux, la morphine et l'atropine donnaient, disaient-ils, cette réaction. C'était aussi séduisant que simple. Malheureusement, de nombreuses expériences faites pour contrôler la valeur du réactif ne confirmaient pas cet espoir. M. Gauthier montre que plusieurs corps, de synthèse il est vrai, tels que apomorphine, aniline, muscarine, diphénylanine, donnent la même réaction. Mais, chose plus importante, M. Tauret vient ajouter à cette liste de nombreux alcaloïdes végétaux : acéonitine, ergotinine, ésérine, hyoscyamine. D'autres y ajoutent la brucine, la cicutine, la nicotine, etc.

De plus, M. Pouchet, puis Brieger démontrent que quelques ptomaines oxygénées ne donnent point cette réaction.

MM. Brouardel et Boutmy ont proposé un autre moyen de différenciation basé aussi sur les propriétés réductrices des ptomaines. Ils se sont servis d'un réactif d'une extrême sen-

sibilité, le papier photographique au bromure d'argent. Voici leur *modus faciendi* :

Lorsqu'à la suite de nombreuses réactions on est arrivé à un ensemble de preuves pouvant faire croire à un alcaloïde, on fait une solution du corps à caractériser, et on trace des caractères quelconques en se servant de cette solution comme encre. On opère de même avec une solution type de l'alcaloïde présumé; le tout se fait à la chambre noire et on lave immédiatement à l'hyposulfite de soude. Seule, la ptomaïne réduit le sel d'argent, et les caractères se détachent en noir.

Mais ici encore, il n'est pas prouvé qu'aucun alcaloïde végétal ne fournisse cette réaction, et, de plus, il faut agir avec un corps très pur, pour être certain de ne pas être influencé par les impuretés. Or, lorsqu'il s'agit de ptomaïnes, surtout dans une expertise chimico-légale, on opère sur de si faibles quantités de matières, que la purification poussée trop loin, ne donnerait aucun rendement.

MM. Bettinck et von Dissel ont proposé comme réactif une solution chlorhydrique de perchlorure de fer renfermant des traces d'anhydride chromique. Le ferricyanure de potassium agissant sur ce mélange complexe en présence d'une ptomaïne donne une coloration bleue. Mais les expériences de Brieger n'ont pas ratifié cette réaction.

Mais de cette absence d'une réaction différentielle entre les alcaloïdes animaux et végétaux, faut-il conclure à l'impuissance de la chimie légale? Doit-on renoncer à la tâche parce qu'elle est difficile? Nous ne le pensons pas. L'expert n'est pas pour autant complètement impuissant, s'il emploie rigoureusement les méthodes toxicologiques. Il doit fatalement retrouver les alcaloïdes végétaux, s'il y en a. La quantité trouvée par lui sera déjà une précieuse indication, car s'il n'y a pas eu empoisonnement, les quantités de toxique trouvées seraient incapables de produire la mort.

Si le traitement chimique a permis de trouver un corps parfaitement cristallisé, premier indice de sa pureté, on étudiera sa forme cristalline, ses réactions chimiques, sans oublier ses réactions physiologiques. L'expert trouvera toujours dans les unes ou dans les autres un caractère différentiel.

Enfin, si de ce double examen, il se dégage les caractères d'un alcaloïde végétal connu, on fera parallèlement l'étude des caractères de ces deux bases très rigoureusement dans toutes leurs propriétés chimiques et physiologiques.

Comme il n'y a jamais identité complète entre les deux corps, soit dans leur constitution, soit dans leurs propriétés physiques, chimiques et toxicologiques, un chimiste expérimenté ne sera pas excusable de les confondre et de produire ainsi une erreur judiciaire.

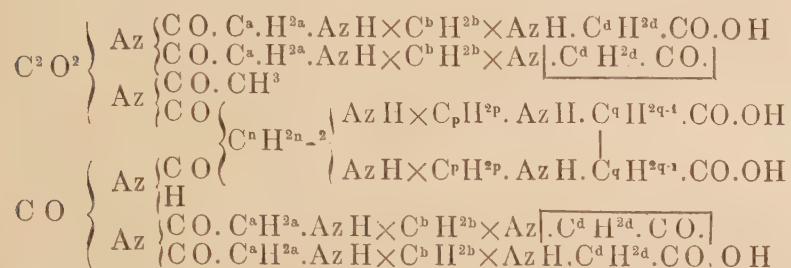
Nous exceptons toutefois le cas où l'empoisonnement serait dû à l'ingestion d'une ptomaine elle-même, auquel cas nous croyons la chimie absolument désarmée en l'état actuel de la science.

ORIGINE ET STRUCTURE DES PTOMAINES

L'étude que nous venons de faire des alcaloïdes, soit de la putréfaction, soit de la vie animale, l'analogie qu'ils présentent entre eux et avec les alcaloïdes végétaux nous font prévoir une commune origine pour tous les alcaloïdes.

Qu'ils soient élaborés par les plantes, qu'ils soient le produit de la vie de la cellule des organismes supérieurs ou de la cellule bactérienne, qu'ils soient le produit de la putréfaction, c'est-à-dire de la mort des cellules, alcaloïdes végétaux, ptomaines et leucomaines ont une même origine, le déboulement de la matière albuminoïde.

Si nous partons, en effet, de la formule si compliquée de l'albumine d'après Schützemberger :



il nous sera facile de nous expliquer ce fait que, les premiers jours de la putréfaction, on trouve dans le cadavre des bases très complexes, très toxiques et très altérables, tandis qu'au bout d'un certain temps ces bases disparaissent pour faire place à d'autres de plus en plus simples, jusqu'à ce que nous arrivions aux bases pyridiques et hydropyridiques pures, qui ne sont plus toxiques. Certes nous ne connaissons pas encore et nous ne connaissons probablement pas de longtemps le cycle que parcourt la molécule albuminoïde pour en arriver aux simples bases pyridiques. Il est probable qu'il doit se décomposer aussitôt dans ces réactions un certain nombre de corps instables dont la disparition nous empêche de suivre la liaison qui unit toutes ces réactions. C'est une chaîne à laquelle il manque des anneaux. Mais les recherches de M. Armand Gautier nous font voir que c'est dans la molécule albuminoïde qu'il faut chercher l'origine de ces corps. C'est par des simplifications moléculaires que se forment les alcaloïdes les ptomaines et les leucomaines. Chaque espèce nous représente un degré dans la désassimilation régressive du composé primitif.

M. le professeur Armand Gautier a émis sur la structure des leucomaines uniques une théorie qui permettra peut-être

de relier entre elles les leucomaines et même de les rattacher aux alcaloïdes végétaux.

Il a supposé que le groupement CAzH, dont il avait prévu l'existence dans la molécule albuminoïde, était capable en présence d'une trace d'alcali ou de sels alcalins, d'acquérir la constitution du carbylamine — C — et de former ainsi par poly-



mérisation les principaux composés de la série unique qui seraient à leur tour autant de noyaux propres à grouper les radicaux de la molécule albuminoïde. La synthèse de la xanthine, que cet auteur obtint en chauffant en tubes scellés de l'acide cyanhydrique en présence d'acide acétique et d'ammoniaque pour régler la polymérisation, vint confirmer cette hypothèse.



Ce processus de synthèse rapproche ces bases des végétaux où le groupement C (AzH) paraît se former par réduction des nitrates et des nitrites en présence des matières organiques.

Il est à remarquer, dans cette théorie qui représente la voie dans laquelle doivent s'engager les recherches sur la constitution et la structure des albuminoïdes, toute l'importance que prend le groupement CAzH. Il paraît assez singulier que l'acide cyanhydrique, le plus violent des poisons connus, soit ainsi le squelette chimique du noyau cellulaire et devienne le centre réel de tous les phénomènes de la vie.

(1) Au moment où nous livrons cette étude à l'impression, nous recevons un mémoire de M. Echsner de Coninck rapportant des résultats remarquables. Cet auteur, qui a consacré de nombreux travaux à l'étude des ptomaines et qui nous avons eu plusieurs fois l'occasion de citer dans le cours de cette étude, vient d'obtenir, en oxydant la ptomaine en C⁸H¹⁴Az, l'acide pyridine monocarboné, l'acide nicotianique. Il a distillé sur la chaux l'acide isolé et obtenu ainsi la pyridine pure.

ROLE PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE DES PTOMAÏNES.
— ESSAI SUR LA VACCINATION CHIMIQUE —

La découverte des ptomaïnes et des leucomaïnes, leur analogie avec les phénomènes putrides, permirent à M. Gautier d'établir que nos tissus vivent anaérobiquement : qu'une part, environ le cinquième des dédoublements dont ils sont le siège, s'effectue à la façon des fermentations putrides, certains groupes de cellules se comportant alors comme des ferments anaérobies.

Pendant la vie normale, il se produit dans l'organisme un certain nombre de toxiques que le foie, le rein, la peau, sont chargés d'éliminer. Si l'un de ces organes est altéré et que la compensation ne se fasse pas par les autres voies d'élimination, l'organisme s'intoxiquera lui-même par ses produits excrémentitiels.

Quant au rôle pathologique des ptomaïnes, il a soulevé de grandes discussions. Lorsqu'on eut reproduit une maladie avec le bouillon de culture stérilisé, dit microbe pathogène, les adversaires de la théorie microbienne s'emparèrent immédiatement de ce fait. Ils nièrent au microbe toute action. C'était exagérer les choses. S'il était permis de déterminer aussi simplement des phénomènes aussi complexes que ces mystérieuses réactions qui se passent dans l'intimité de nos tissus, on pourrait dire que le microbe produit la contagion et la ptomaïne la maladie. Voici, en effet, comment on peut s'expliquer leur action. Le microbe envahit l'organisme sur lequel il pullule, s'il se trouve dans un milieu favorable, si l'organisme affaibli lui offre un *locus minoris resistentiæ* quelconque, sa prolifération s'accompagne immédiatement de

produits de sécrétion. Lorsque ces produits toxiques sont en quantité suffisante, la maladie éclate. Les quelques jours qui s'écoulent pendant la formation de cette quantité suffisante de toxique constituent la période d'incubation.

Voilà, simplifiée, schématisée, l'action pathologique de la ptomaïne, mais en réalité les choses ne se passent pas aussi simplement. Il y a tellement de facteurs qui entrent en ligne, qu'il est impossible de déterminer exactement la fonction et le rôle de chacun d'eux. Il est impossible, notamment dans une affection morbide, de déterminer la part qui incombe à l'accumulation des leucomaïnes produites par les cellules de l'organisme troublées dans leur fonctionnement, et celles des ptomaïnes produites par le microbe pathogène.

C'est pourquoi aucune maladie infectieuse ne peut offrir le tableau fidèle d'une intoxication par les ptomaïnes qui accompagnent la prolifération de son microbe spécifique.

Il n'en est pas moins vrai que la maladie est bien une intoxication par une ptomaïne. Mais, à mesure que cette ptomaïne est sécrétée, elle agit sur le système nerveux et sur les cellules du corps. Elle change le type nutritif de ces cellules et modifie la composition chimique des humeurs qui peuvent ainsi devenir bactéricides. Si la mort ne s'est pas produite à ce moment, nous arrivons alors à la guérison, puis à l'immunité si bien décrite par M. le professeur Bouchard :

« A un moment, les cellules de l'organisme sont assez impressionnées par le poison pour que leur type nutritif soit modifié, pour que les humeurs soient, comme conséquence, changées chimiquement. L'état bactéricide est, en effet, passible de ce changement chimique. Il apparaît tardivement, mais, dès qu'il existe, la vie des microbes est impressionnée, leur pullulation se ralentit ou s'arrête, leurs sécrétions se suspendent. La matière qui s'oppose à la diapédèse, en particulier, ne vient plus paralyser le centre nerveux vaso-dilata-

teur. Alors les globules blancs sortent des vaisseaux et le phagocytisme détruit enfin les microbes déjà atténués par l'état bactéricide. C'est la guérison.

» La guérison est la première manifestation de l'immunité acquise. L'état bactéricide produit tardivement par l'imprégnation des cellules mises au contact des matières vaccinales, persiste longtemps après l'élimination de ces matières. Si, chez le vacciné, cet état bactéricide est très prononcé, le microbe, qui a produit la première maladie, introduit par une nouvelle inoculation, ne pourra pas végéter. Il n'y aura ni infection générale, ni infection locale, l'immunité est absolue. Si l'état bactéricide est moins prononcé, il n'empêche pas la vie du microbe, mais il l'atténue, il amoindrit l'activité de ses sécrétions ; l'une d'entre elles, en particulier, devient incapable de paralyser comme autrefois le centre vaso-dilatateur, la diapédèse n'est plus empêchée et le phagocytisme arrête et termine l'infection dans son foyer primitif. La lésion locale a été possible et elle a empêché l'infection générale de se produire. » (Bouchard, Comptes rendus, tome CXI).

Avec ces idées sur l'immunité acquise, il est facile de se rendre compte de la théorie de la vaccination chimique. On conçoit aisément, en effet, que si on injecte à un animal, une quantité de toxique suffisante pour produire chez lui l'état bactéricide, cet animal deviendra réfractaire à la prolifération, dans son organisme d'un microbe déterminé. C'est dans ce sens que des recherches très sérieuses ont été faites, surtout en France, au laboratoire Pasteur et par MM. Charrin et Bouchard. La tentative qui fit le plus de bruit fut celle de la tuberculine de Koch : mais ce médicament, simple extrait glycéro-alcoolique des bouillons de culture du bacille de Koch, où les principes actifs n'étaient ni dosés ni même déterminés, ne mettait dans les mains des expérimentateurs qu'un instrument aveugle renfermant de terribles inconnues. C'est ce qui explique

les résultats désastreux, produits par des doses même minimales, qui ont rejeté ce médicament dans le laboratoire d'où il était prématurément sorti.

Cet insuccès ne doit pas nous empêcher de penser que, le jour où on aura en mains un principe nettement déterminé, dont on pourra graduer sciemment et les doses et l'intensité, il ne sera pas impossible de rendre un organisme réfractaire à la pullulation d'un microbe pathogène et de lui conférer ainsi l'immunité pour une affection morbide déterminée. C'est ce que nous espérons démontrer dans un prochain travail.



INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- CLOEZ et GRATIOLET. — Comptes rendus Académie des sciences, t. XXXIV, 1852.
- PANUM. — Bidrag til Læren om den saalnalette eller septisce Infection. Bibliothek of for Lægar.
- SCHWENINGER. — Ueber die Wirkung faulender organischer Substanzen münchen.
- BENCE, JONES et DUPRÉ. — Pharm. centralhalle, XVI, 1866.
- WEIDENBAUM. — Études expérimentales sur l'isolement du poison putride, Dorpat, 1867.
- BERGMANN et SCHMIEDEBERG. — Centralblatt für die méd., Wissenschaft, 32.
- ZUELZER UND SONNEHSCHEN. — Berliner Klinische Wochenschrift, 12-1864.
- RÖRSCH et FASSBENDER. — Berichte der deuts. chem. Gess., p. 1064-1869.
- SCHWANERT. — Berichte der deuts. chem. Gess., VII.
- SCHMIEDEBERG UND KOPPE. — Das Müscarin, Leipzig.
- SELM. — Academia di Bologna, janvier 1872.
- SELM. — Berichte der deuts. chem. Gess., p. 142, 1873.
- GAUTIER. — Chimie appliquée à la physiologie et à la pathologie. Paris, Savy, 1874.
- MORIGGIA e BATTISTINI. — Gazzetta chimica italiana, 1875.
- PANUM. — Annales de chimie et de physique, t. IX, p. 350, 1876.
- NENCKI. — Ueber die Zersetzung der Gelatine und des Eiweisses bei der Fäulniss mit pancréas. Bern., 1876.
- SELM. — Moniteur scientifique de Quesneville, p. 479, 1878.
- BROUARDEL et BOUTMY. — Congrès de Reims, 1880. Annales d'hyg. et de méd. légale, t. IV, p. 355, 1880.

- SPICA. — *Gazetta chimica italiana*, p. 492.
- POUCHET. — Thèse, Paris, 1880.
- GAUTIER. — *Moniteur scientifique de Quesneville*, p. 560, 1881.
- BROUARDEL et BOUTMY. — *Moniteur scientifique de Quesneville*, p. 560, 1881.
- GAUTIER. — *Journal de l'anat. et de la physiologie de Robin*, t. XVII, p. 362, 1881.
- GUARESCHI et Mosso. — *Arch. ital. de Biologie*, 1882.
- NENCKI. — *Journal für prakt. ch.*, t. XXVI, p. 47.
- GAUTIER. — *Bulletin Acad. de méd.*, février 1882.
- GAUTIER et ETARD. *Comptes rendus*, t. XCIV, 1882.
- GAUTIER. — *Comptes rendus*, id. id.
- BOUCHARD. — *Revue de médecine*, p. 825, 1882.
- GARNIER. — *Union pharmac.*, p. 216, 1883.
- GAUTIER et ETARD. — *Comptes rendus*, t. XCVII, p. 263.
- POUCHET. — *Comptes rendus*, id.
- BRIEGER. — *Berichte der Deutsche chem., Gess.*, p. 515, 1137- 2741
- GAUTIER. — *Comptes rendus*, 1884.
- CALMEIL. — *Monit. scient.*, Quesneville, 1884.
- POUCHET. — *Comptes rendus, Ac. Sc.*, t. XCIX.
- VILLIERS. — *Compte rendu, Ac. sc.*, t. XCIX.
- BOUCHARD. — *Société de biologie*, p. 665.
- LÉPINE et GUÉRIN. — *Revue de médecine*, p. 765, 1884.
- BRIEGER. — *Ueber ptomaïne*, Berlin, Hirschwald.
- LÉPINE et AUBERT. — *Comptes rendus*, juillet 1885.
- ÆCHSNER DE CONINCK. — *Soc. de biologie*, 108, 1885.
- GAUTIER. — *Bulletin Soc. chimique*.
- BOUCHARD. — *Compte rendu, Ac. sc.*, 21 mars et 17 mai 1886.
- GAUTIER. — *Bulletin, Ac. de médecine*, 1886.
- HUGOUNENQ. — *Alcaloïdes d'origine animale. Thèse agrégation*, 1886.
- VAUGHAN. — *Zeitschrift für physiol. chemie*, 1886.
- FIRTH. — *The Lancet*, 1887.
- POUCHET. — *Annales d'hygiène*, 1890.
- BRIEGER. — *Ptomaïnes et maladies. Traduction de Roussy et Winter*, 1887.
- ROUSSY. — *Revue, Hayem*, 1888.
- BOURQUELOT. — *Journ. pharm. et chimie*, t. XXIII, 1891.
- LUFF. — *British med.*, VII, 1889, p. 193.

ŒCHSNER DE CONINCK. — Recherches sur les bases pyridiques, sur les bases quinoléiques et sur les ptomaines, Montpellier, 1889.

ŒSCHNER DE CONINCK. — Nouvelles recherches sur les ptomaines, Montpellier, 1890.

BOUCHARD. — Compte rendu, Acad. des sc., t. CXI, 1890.

ŒCHSNER DE CONINCK. — Action physiologique de la ptomaïne en $C^8H^{14}Az$, Société de biologie, 18 avril et 25 avril 1891.

ŒCHSNER DE CONINCK. — Étude de la ptomaïne, $C^{10}H^{15}Az$, (étude chimique), compte rendu Acad. sc., 23 juin 1890 et 16 mars 1891.

LISTE DES PRÉPARATIONS

Tartrate d'ammoniaque.

Extrait alcoolique de coca.

Iodate de potasse.

Alcoolé de menthe.

Chlorure de chrome anhydre.

Teinture éthérée de cantharides.

Amylène.

Chlorure d'arsenic.

Fer réduit par l'hydrogène.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 6 mai 1891,
Le Recteur de l'Académie,
A. GÉRARD.

VU :
Montpellier, le 6 mai 1891.
Le Directeur, J. DIACON.